

左旋多巴宽频太赫兹光谱研究

朱中杰^{1,2,3}, 任冠华^{1,4}, 成超¹, 吴志鹏¹, 张建兵^{1,3}, 韩家广⁴, 赵红卫^{1,3*}

¹中国科学院上海应用物理研究所, 上海 201800;

²中国科学院大学, 北京 100049;

³中国科学院上海高等研究院, 上海 201210;

⁴天津大学, 天津 300072

摘要 利用空气等离子体太赫兹时域光谱系统, 获得了 0.5~14.5 THz 范围内左旋多巴(L-DOPA)的特征指纹谱, 并研究了吸收光谱随温度的变化效应。利用密度泛函理论计算 L-DOPA 的晶胞结构, 并对太赫兹振动光谱进行了分析。结果表明: L-DOPA 在太赫兹波段的吸收峰对应于不同的集体振动和分子局域振动, 其中分子的集体振动在整个太赫兹波段分布较广, 且苯环和分子侧链表现出不同的振动特点, 这些结构振动特异性与分子构象以及分子间氢键的相互作用密切相关。

关键词 太赫兹技术; 左旋多巴; 宽频太赫兹时域光谱; 密度泛函理论; 低频振动; 氢键网络

中图分类号 O433.1; O433.4

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201946.0614017

Broadband Terahertz Spectroscopy of Levodopa

Zhu Zhongjie^{1,2,3}, Ren Guanhua^{1,4}, Cheng Chao¹, Wu Zhipeng¹, Zhang Jianbing^{1,3},
Han Jiaguang⁴, Zhao Hongwei^{1,3*}

¹Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

³Shanghai Advanced Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China;

⁴Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract The characteristic fingerprint spectrum of levodopa (L-DOPA) in the frequency range of 0.5-14.5 THz was obtained by using an air plasma terahertz time-domain spectroscopy system, and the variation in absorption spectrum with temperature was investigated. Density functional theory was used to calculate the L-DOPA crystal cell structure and for the spectral analysis of terahertz vibration. The results show that L-DOPA terahertz absorption peaks correspond to different collective vibrations and molecular local vibrations. The collective vibrations of L-DOPA have a wide distribution in the terahertz range, and the benzene ring and molecular side chain exhibit distinct vibrational modes. The vibration specificity is closely related to the molecular conformation and hydrogen-bonding interactions.

Key words terahertz technology; levodopa; broadband terahertz time-domain spectroscopy; density functional theory; low frequency vibration; hydrogen bonding network

OCIS codes 300.6495; 300.6270; 300.6300; 300.6390; 120.7280

1 引言

左旋多巴又名 β -3,4-二羟苯基- α -丙氨酸(L-DOPA), 是体内酪氨酸代谢产物, 也是肾上腺素类和多巴胺等重要神经递质的前体衍生物。L-DOPA

在人体中枢神经系统内经多巴脱羧酶转化成多巴胺, 其生理功能与神经系统的神经传递密切相关, 同时 L-DOPA 也是治疗帕金森病(PD)的关键药物, 在临床上具有重要应用^[1]。L-DOPA 分子由一个刚性的苯环和柔性的支链组成, 具有氨基酸的特性, 通

收稿日期: 2019-02-14; 修回日期: 2019-03-18; 录用日期: 2019-03-28

基金项目: 中国科学院微观界面物理与探测重点实验室资助项目(Y627041011)、国防科技创新特区资助项目

* E-mail: zhaohongwei@sinap.ac.cn

常以两性离子形式存在。其中苯环上两个相邻的酚羟基以及支链上的氨基和羧基属于功能性官能团,与分子的生物学效应密切相关。这些官能团能够形成丰富的氢键网络,在维持其分子结构和发挥生物学功能方面具有重要作用。生物分子的振动光谱能够揭示分子内和分子间的弱相互作用,有助于揭示与生物活性相关的构型和构象特点^[2-4]。最近,Edwin 等^[5]利用傅里叶变换红外光谱(FTIR)和拉曼光谱分别获得了 L-DOPA 在 $400\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ 和 $50\sim 3500\text{ cm}^{-1}$ 范围内的光谱特征,并利用密度泛函理论(DFT)的力场计算研究了单分子 L-DOPA 以及二聚体的振动特性,结果表明,分子中的氢键对 L-DOPA 生物活性起着关键作用,影响其构象和生物学功能。

随着超快激光技术的发展,近年来太赫兹时域光谱技术(THz-TDS)已成为研究生物分子远红外振动特性的一种有效的无损检测方法,如脱氧核糖核酸(DNA)、蛋白质和氨基酸等生物分子的识别和构象分析^[6-7]。借助生物分子在太赫兹波段特有的指纹光谱,THz-TDS 可以实现无标记生物分子探测^[8-9],在生物医学领域具有广阔的应用前景^[10-12]。已有多个课题组针对 L-DOAP 的前体化合物酪氨酸在太赫兹波段的光谱吸收进行了研究,并取得了一定的研究进展^[13-15]。Yan 等^[14]认为 $0.2\sim 2.0\text{ THz}$ 范围内的特征吸收峰来自于分子的集体振动。最近,Peng 等^[16]研究了 $0.5\sim 4.5\text{ THz}$ 范围内包括盐酸多巴胺等神经活性物质的指纹光谱,并对不同混合物进行了有效的区分,这些结果为神经相关活性分子的鉴别和定量分析提供了帮助。张希成课题组^[17-18]提出将空气等离子体作为强太赫兹源和探测介质,实现了高信噪比的太赫兹超宽谱探测。利用空气等离子体作为太赫兹脉冲的探测介质,具

有无损伤阈值、无反射回波、无声子吸收以及对热背景不敏感等优势,可以进行超宽频的太赫兹光谱测量,获取更宽域的太赫兹指纹信号,为生物体系的无标记探测提供了更多帮助。

本文采用宽频空气等离子体太赫兹系统对 L-DOPA 进行探测,获得了 $0.5\sim 14.5\text{ THz}$ 频率范围的指纹谱,并利用基于非线性光学晶体 LiNbO_3 的快速扫描太赫兹系统考察了 $0.5\sim 4.5\text{ THz}$ 频率范围内 L-DOPA 的温度依赖性。为了更好地理解太赫兹吸收谱与分子结构及振动特性间的关系,采用密度泛函(DFT)理论对 L-DOPA 在太赫兹波段的光谱吸收和振动模式进行解析。考虑到分子晶体通常会有多晶型现象,而不同晶型在太赫兹波段有不同的特征响应,利用粉末 X 射线衍射仪(PXRD)对样品晶型进行测量表征。同时,利用 FTIR 对宽频空气等离子体系统获得的较高太赫兹范围的 L-DOPA 特征指纹光谱进行对比,结果发现有较好的吻合。

2 材料与方法

2.1 材 料

L-DOPA 的纯度为 99%,购于百灵威科技有限公司。衬底材料为在太赫兹波段具有良好透过性能的环境共聚合物(COC)^[19],其粒径为 $50\sim 100\ \mu\text{m}$,购于上海原子核研究所实验工厂(SINR)。溴化钾(KBr)的纯度为 99%,购于国药集团化学试剂有限公司。

2.2 样品的制备

将衬底 COC 与样品 L-DOPA(结构如图 1 所示)以 $1:20\sim 1:15$ 的质量比混合均匀,然后用压片机压成直径为 13 mm 的样片。

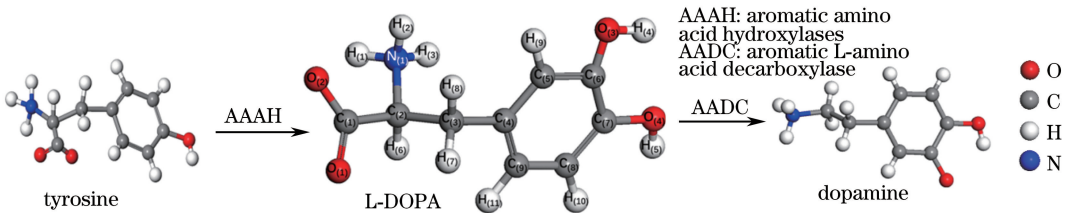


图 1 L-DOPA 结构示意图

Fig. 1 Diagram of L-DOPA structure

2.3 太赫兹时域光谱系统

本研究采用基于空气等离子体系统的宽频太赫兹光谱仪(天津 Terahertz Photonics Co.Ltd., TA-800)采集样品在 $0.5\sim 14.5\text{ THz}$ 范围内的太赫兹吸收谱。Spectra-Physics 公司的 Spitfire Ace 掺钛蓝

宝石再生放大器作为光源,输出激光的中心波长为 800 nm,脉宽为 35 fs,重复频率为 1 kHz。用分束片将飞秒激光分为两束(抽运光和探测光),抽运光经透镜聚焦并穿过 BBO 倍频晶体后产生二次谐波脉冲。基频光和二次谐波脉冲聚焦在空气中,沿聚

焦区产生等离子体,进而产生宽带太赫兹辐射。在检测方面,将太赫兹光束和探测光共线聚焦在同一点,产生新的二次谐波脉冲。然后采用 400 nm 带通滤波器对二次谐波光束进行滤波,并用光电倍增管(PMT)进行检测。由于 PMT 测量的二次谐波信号的强度与太赫兹波的强度成正比,因此可以从 PMT 中提取出太赫兹信号。探测光焦点处的电极可引入外部偏置电压,用于相干检测^[17-18,20]。其中产生太赫兹的激光脉冲能量约为 0.9 mJ,检测的脉冲能量约 80 μ J,偏置相电压为 1.5 kV。

基于非线性光学晶体 LiNbO₃ 的 TAS7400TS THz-TDS 系统(日本 Advantest Corporation,波长为 1560 nm,脉宽为 50 fs,频率分辨率为 1.9 GHz)在本研究中的有效检测范围为 0.5~4.5 THz。该系统采用相位调制双激光同步控制技术,可以实现快速扫描。因此,温度效应实验在该系统上完成,利用变温腔(Specac Ltd., UK,精度为 ± 0.5 $^{\circ}$ C)在 83~293 K 温度范围内进行光谱探测。

2.4 参数计算

实验中通过 TDS 系统获得样品和参考信号的时域谱 T_{sam} 、 T_{ref} ,分别进行傅里叶变换并相除可以得到传输函数

$$T_{\text{exp}}(\omega) = \frac{F(T_{\text{sam}})}{F(T_{\text{ref}})}, \quad (1)$$

式中: ω 为角频率。

根据 Duvillaret^[21]等提出的方法可知理论计算的传输函数为

$$T(\omega) = \frac{4\tilde{n}}{(\tilde{n} + 1)^2} [\exp(-i\tilde{n}\omega L/c)] \times \exp(i\omega L/c) = \rho(\omega) \exp[-i\phi(\omega)], \quad (2)$$

其中,

$$\rho(\omega) = \frac{4(n^2 + \kappa^2)^{\frac{1}{2}}}{(n + 1)^2 + \kappa^2} \cdot \exp(-\kappa\omega L/c), \quad (3)$$

$$\phi(\omega) = \frac{(n - 1)\omega L}{c} + \arctan\left[\frac{\kappa}{n(n + 1) + \kappa^2}\right], \quad (4)$$

式中: $\tilde{n} = n - i\kappa$ 为样品的复折射率; L 为样品厚度; c 为真空中的光速。令 $T_{\text{exp}}(\omega) = T(\omega)$, 联立(1)~(4)式可以解出折射率的实部 n 和虚部 κ ,再根据关系 $\alpha = 2\omega\kappa/c$ 即可计算得到样品的吸收系数 α 。

2.5 PXRD

采用 Bruker D8 Advance 系统(Cu 源,电压为 40 kV,电流为 40 mA)对样品的晶体结构进行表征,扫描范围 2θ 为 10° ~ 90° ,扫描速度为 0.2 ($^{\circ}$) \cdot s⁻¹。

2.6 FTIR

采用 Nicolet Avatar 370 光谱仪(分辨率为 4 cm^{-1})采集样品在 $400\sim 4000$ cm^{-1} 范围内的红外光谱数据,以 KBr 作为衬底。

3 量子化学计算

经 PXRD 实验证实,本研究所用 L-DOPA 晶体属于单斜晶系,与文献[22-23]的结果一致。因此,将该晶体在数据库中的晶体单元参数[空间群是 $P2_1$ ($Z = 2$), $a = 13.629 \times 10^{-10}$ m, $b = 5.308 \times 10^{-10}$ m, $c = 6.049 \times 10^{-10}$ m]作为下述理论计算的初始值,基于 DFT 的 Materials Studio 进行理论计算^[24]。采用 BFGS 算法对样品的晶胞结构进行优化。采用关联函数广义梯度近似(GGA)框架下的 Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE)方法,利用 Grimme 色散校正方法进行 DFT-D 校正。平面波截止能量为 830.0 eV。对于本研究计算所使用的 L-DOPA 结构,电子状态进行布里渊区采样为 $1 \times 3 \times 2$,总能量收敛到 5.0×10^{-6} eV \cdot atom⁻¹,原子间的最大作用力为 0.1 eV/nm,快速傅里叶变换的网格为 $135 \times 50 \times 60$ 。

4 结果与讨论

4.1 L-DOPA 宽频太赫兹吸收光谱

图 2 为室温下 L-DOPA 在 0.5~14.5 THz 频率范围内的太赫兹吸收谱。由图 2 可以看出 L-DOPA 在该太赫兹区域有一系列丰富的特征吸收峰,其中在 3.80, 5.02, 6.01, 7.64, 9.47, 9.96, 10.75, 13.79 THz 处的吸收峰相对较强。插图为室温下宽频空气等离子体系统和基于非线性光学晶体 LiNbO₃ 的 TAS7400TS 太赫兹时域光谱系统,在 0.5~4.5 THz 频率范围内吸收光谱的对比,可以看出,两者的光谱特征基本一致。空气等离子体系统在 0.5~1 THz 处的偏差主要受限于仪器的信噪比。实验所用衬底 COC 在 13 THz 以下的吸收较小,不会对样品产生干扰,但在 13 THz 以上有比较明显的吸收^[25]。为进一步验证在该频率范围内样品以及衬底的贡献,利用 FTIR 获得了 $400\sim 4000$ cm^{-1} (1 THz $\triangleq 33.33$ cm^{-1}) 范围的红外吸收光谱,结果与文献[5]一致。在 12~14.5 THz 范围内,光谱吸收与宽带空气等离子体太赫兹系统所获得的结果吻合,同时观察到 13.79 THz 处样品 L-DOPA 的吸收峰,说明样品和衬底在 13~14.5 THz 范围内均对太赫兹光谱吸收有贡献,其中,主要贡献

来自于 L-DOPA,而衬底的贡献相对较小。通过不同系统的光谱测量和对比,验证了本实验所用宽带空气等离子体太赫兹系统观测结果的可靠性,所获得的更宽范围的太赫兹指纹特征有助于分子的特异性检测和识别。

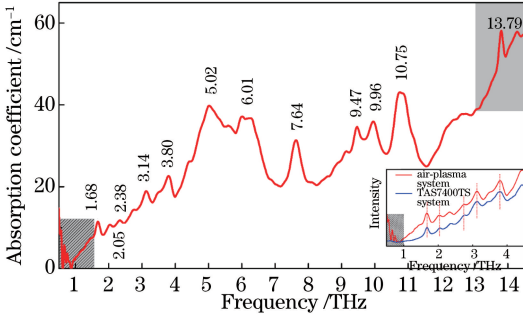


图 2 室温下,L-DOPA 的宽频太赫兹吸收光谱
Fig. 2 Broadband THz absorption spectra of L-DOPA at room temperature

4.2 L-DOPA 的温度效应

图 3 是实验获得的 L-DOPA 在 83~293 K 温度范围的太赫兹频率-吸收与温度的关系图谱,可见:随着温度降低,吸收峰逐渐变得尖锐,峰强度增加,这与温度降低振动态密度减小有关^[26]。图 4 所示为几个特定温度下的吸收曲线,室温 293 K 时的光谱吸收峰分别位于 1.68, 2.05, 2.38, 2.76, 3.14, 3.50, 3.80 THz 处,可以看出:随着温度降低,峰位发生不同程度的蓝移,偏移量 Δf 分别为 0.03, -0.04, 0.11, 0.04, 0.09, 0.05, 0.12 THz。除 2.05 THz 处的吸收峰发生较小红移外,其他吸收峰均随着温度降低而发生蓝移,且每个峰频移的程度不同。通常,温度变化过程中共振吸收峰发生频移是多种机制共同作用的结果。随着温度降低,峰位蓝移主要与氢键的非简谐振动以及晶格体积的收缩有关。随温度降低发生的反常的红移现象,在蔗糖、酒石酸以及偶氮苯等的太赫兹光谱研究中也被发现,振动频率红移可能与分子间弱的相互作用力(如范德瓦耳斯力)在低温下增强分子间氢键作用有关^[26-31]。

4.3 L-DOPA 太赫兹光谱的理论分析

量子化学理论计算是分析实验所得太赫兹吸收光谱行之有效的办法^[32]。考虑到分子间丰富的氢键网络和相互作用,本研究采用晶胞的形式进行结构优化和振动光谱分析,图 5 为实验测量和理论计算得到的太赫兹吸收光谱,可见,计算与实验得到的光谱在一定程度上吻合得较好,但也存在一定偏差。

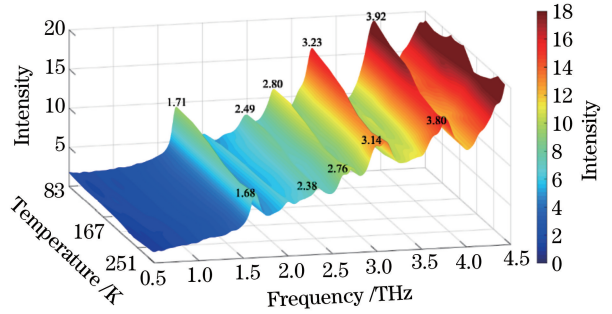


图 3 L-DOPA 的太赫兹吸收光谱
Fig. 3 THz absorption spectra of L-DOPA

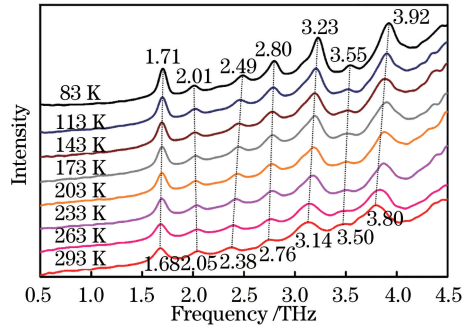


图 4 L-DOPA 太赫兹吸收光谱的温度依赖
Fig. 4 Temperature dependence of THz absorption spectra of L-DOPA

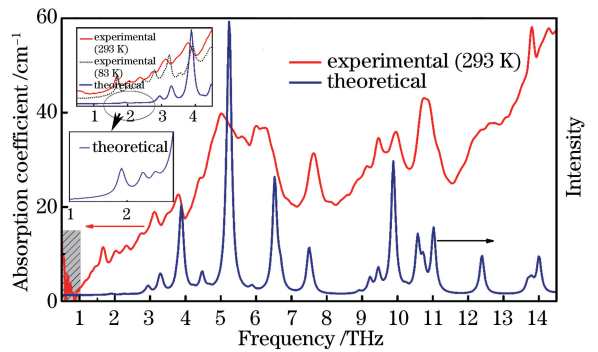


图 5 L-DOPA 的太赫兹吸收光谱
Fig. 5 THz absorption spectra of L-DOPA

图 6 为不同吸收峰对应的振动模式。其中:计算所获得的 1.90 THz 处的吸收峰对应于实验中 1.68 THz 处的吸收峰,属于集体振动,主要表现为分子的非平面变形振动;位于 2.95 THz 处的吸收峰对应于实验中 2.76 THz 处的吸收峰,为典型的集体振动,具体表现为分子的整体平动;位于 3.27 THz 处的吸收峰对应于实验中 3.14 THz 处的吸收峰,也属于分子的集体振动,但主要体现在侧链氨基以及与苯环相连的亚甲基—C₍₃₎H₂ 的转动。最近,笔者在研究 L-DOPA 的结构类似物神经递质去甲肾上腺素在太赫兹波段的振动特性时发现,在

3.27 THz 附近处也有一个相似的振动吸收峰,属于集体振动,但其主要表现为苯环的摆动以及支链的转动^[25]。计算所获得的 9.21 THz 和 9.46 THz 处的吸收峰分别对应于实验中 9.14 THz 和 9.47 THz 处的吸收峰,振动模式虽然都主要体现为侧链亚甲基-C₍₃₎H₂的转动,但分子中其他部分的振动并不完全一致。同时,去甲肾上腺素也有一个类似的吸

收峰在 9.46 THz 附近,主要表现为侧链的扭动和苯环上 C 原子的非平面振动^[25]。计算所获得的 10.57 THz 和 11.01 THz 处的吸收峰均对应于实验中 10.75 THz 处的吸收峰,10.57 THz 处的吸收峰体现为苯环的非平面振动和侧链上氨基的转动,而 11.01 THz 处的吸收峰则来自于苯环上酚羟基的高度局部振动。

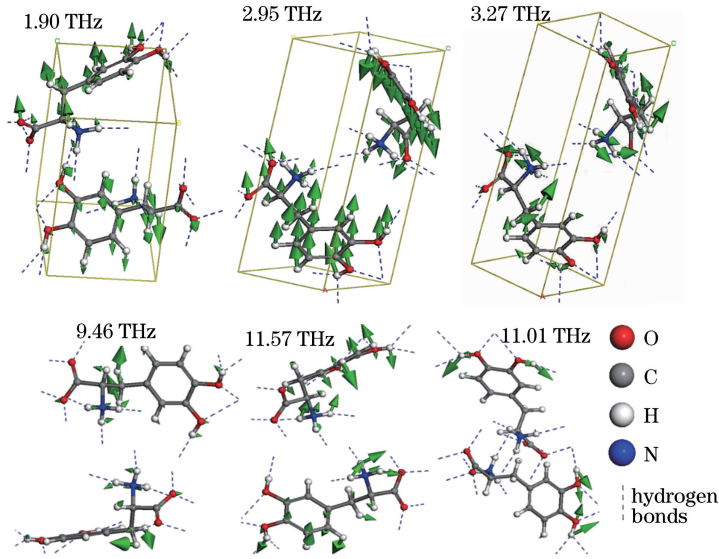


图 6 L-DOPA 在 1.90, 2.95, 3.27, 9.46, 10.57, 11.01 THz 处的振动模式

Fig. 6 Vibrational modes of L-DOPA at 1.90, 2.95, 3.27, 9.46, 10.57, and 11.01 THz

表 1 为 0.5~14.5 THz 范围内实验和理论计算得到的光谱以及不同频率分子振动模式分析(括号内数字代表编号,不带括号的数字代表原子个数)。研究发现,分子集体振动在整个太赫兹波段分布较为广泛,不局限于较低的太赫兹波段。另外,即使都涉及分子的集体振动,但不同峰位的振动模式也显著不同,说明不同位置的共振峰对应的振动形式具有较高的特异性,这些特异性体现出 L-DOPA 在太赫兹电磁波作用下结构和相互作用的多样性。通常,结构的变化或微环境的改变会影响配体与受体的相互识别、相互作用以及生物分子特异性选择、信号传递和激活,这些信息有助于理解 L-DOPA 的生物学功能。低频振动包含丰富的与物质结构和分子相互作用有关的信息。最近, Woods 等^[33]根据视网膜异构化所表现出的不同的太赫兹信号发现,配体的太赫兹低频振动与光异构化过程中视紫红质构象的变化密切相关。同时,氢键网络在低频波段发挥着很大作用,氢键的形成是构象变化以及受体结合的关键因素^[34-35]。至于实验与计算所获得光谱之间存在的偏差,可能与计算方法及参数选择有关。同

时,温度这一因素不容忽视,理论计算采用的是绝对零度,而实验上则难以实现。上述温度效应的实验结果也说明分子振动吸收峰会随温度的变化发生频移。另外,与理论计算相比,太赫兹实验还受其他因素的影响,如环境湿度及实验测量系统的局限性等^[36-37]。此外,样品晶体的品质也值得注意,本实验所用 L-DOPA 为商业采购的,未经任何处理,而计算所用参数的样品是在甲酸中经无水乙醇缓慢扩散到半饱和和后再重结晶得到的 L-DOPA^[22]。

5 结 论

本研究利用空气等离子体宽频太赫兹时域光谱系统获得了具有重要生物学意义的 L-DOPA 在 0.5~14.5 THz 范围内的吸收光谱,并观察到一系列特征吸收峰,这些太赫兹指纹谱为分子检测和鉴定提供了参考。采用基于非线性光学晶体 LiNbO₃ 的 TAS7400TS 快速扫描系统对 L-DOPA 温度效应进行研究,结果表明,随着温度降低,太赫兹吸收峰的强度逐渐增大,在所测范围内,除 2.05 THz 处的峰位发生较小红移外,其他共振吸收峰均表现为

表 1 L-DOPA 光谱比较以及吸收峰的振动模式

Table 1 Comparison of spectra and vibrational modes of absorption peaks of L-DOPA

Experimental /THz		Theoretical /THz	Vibrational mode assignment
293 K	83 K	0 K	
1.68	1.71	1.90	Collective vibration; molecule deformation
2.05	2.01	2.26	Collective vibration; mainly from $\nu(N_{(1)}H_3^+) + t(-C_{(1)}O_{(1)})$
2.38	2.49	2.50	Collective vibration; molecule deformation
2.76	2.80	2.95	Collective vibration
3.14	3.23	3.27	Collective vibration; mainly from $\nu(N_{(1)}H_3^+, -C_{(3)}H_2)$
3.50	3.55		
3.80	3.92	3.89	Mainly from $w(Ar-O_{(4)}H, -C_{(1)}O_{(1)}) + r(N_{(1)}H_3^+)$
4.45		4.47	Collective vibration; mainly from $t(N_{(1)}H_3^+) + \delta_{tw}(-C_{(1)}O_{(1)}O_{(2)}^-)$
5.02		5.24	Collective vibration; mainly from $r(N_{(1)}H_3^+)$
5.58		5.89	Mainly from $\Phi(R)$
6.01		6.53	Mainly from $\nu(\text{side chain})$
7.64		7.47	Collective vibration; mainly from $w(C_{(5)}H)$
9.14		9.21	Mainly from $\nu(-C_{(3)}H_2)$
9.47		9.46	Mainly from $\nu(-C_{(3)}H_2)$
9.96		9.87	Mainly from $\nu(-C_{(3)}H_2, N_{(1)}H_3^+)$
10.75		10.57	Mainly from $\Phi(R); \nu(N_{(1)}H_3^+)$
		11.01	Mainly from $\delta(Ar-O_{(3)}H, -O_{(4)}H)$
12.63		12.39	Mainly from $\nu(N_{(1)}H_3^+, -C_{(3)}H_2)$
13.79		13.78	Mainly from $w(C_{(5)}H_{(9)}, C_{(8)}H_{(10)})$
14.28		13.98	Mainly from $w(C_{(5)}H_{(9)}, C_{(8)}H_{(10)})$

ν , rotation; t, translation; w, wagging; r, rocking; δ_{tw} , twisting; δ , bending; $\Phi(R)$: non-planar ring deformation; Ar: aromatic ring.

蓝移,且频移程度不同。利用 DFT 理论计算方法对实验所得光谱进行解析,结果表明,L-DOPA 分子的集体振动分布较广,且苯环和分子侧链表现出不同的振动特点,同时观察到了分子的局域振动,这些振动特异性与分子构象及分子间的氢键等弱相互作用密切相关,分子结构和环境的微小变化会进一步影响神经活性分子与受体的相互识别以及结合状态。

参 考 文 献

[1] Poewe W, Antonini A, Zijlmans J C, *et al.* Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2010, 5: 229-238.

[2] Xie A H, van der Meer A F G, Austin R H. Excited-state lifetimes of far-infrared collective modes in proteins[J]. *Physical Review Letters*, 2001, 88 (1): 018102.

[3] Chou K C. Low-frequency collective motion in biomacromolecules and its biological functions[J]. *Biophysical Chemistry*, 1988, 30(1): 3-48.

[4] Balog E, Becker T, Oettl M, *et al.* Direct determination of vibrational density of states change

on ligand binding to a protein[J]. *Physical Review Letters*, 2004, 93(2): 028103.

[5] Edwin B, Hubert Joe I. Vibrational spectral analysis of anti-neurodegenerative drug levodopa: a DFT study[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2013, 1034: 119-127.

[6] Takahashi M. Terahertz vibrations and hydrogen-bonded networks in crystals[J]. *Crystals*, 2014, 4 (2): 74-103.

[7] Walther M, Plochocka P, Fischer B, *et al.* Collective vibrational modes in biological molecules investigated by terahertz time-domain spectroscopy[J]. *Biopolymers*, 2002, 67(4/5): 310-313.

[8] Rahman A, Stanley B, Rahman A K. Ultrasensitive label-free detection and quantitation of DNA hybridization via terahertz spectrometry [J]. *Proceedings of SPIE*, 2010, 7568: 756810.

[9] Ho L, Pepper M, Taday P. Signatures and fingerprints[J]. *Nature Photonics*, 2008, 2(9): 541-543.

[10] Liu G Z. The conjectures on physical mechanism of vertebrate nervous system [J]. *Chinese Science Bulletin*, 2018, 63(36): 3864-3865.

刘国治. 关于生物神经系统物理机理的若干猜想

- [J]. 科学通报, 2018, 63(36): 3864-3865.
- [11] Zou Y, Li J, Cui Y Y, *et al.* Terahertz spectroscopic diagnosis of myelin deficit brain in mice and rhesus monkey with chemometric techniques [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 5176.
- [12] Yang K, Yang X, Zhao X, *et al.* THz spectroscopy for a rapid and label-free cell viability assay in a microfluidic chip based on an optical clearing agent [J]. Analytical Chemistry, 2019, 91(1): 785-791.
- [13] Nishizawa J, Sasaki T, Suto K, *et al.* Frequency-tunable terahertz-wave generation from GaP using Cr: forsterite lasers [J]. International Journal of Infrared and Millimeter Waves, 2006, 27(6): 779-789.
- [14] Yan Z G, Hou D B, Huang P J, *et al.* Terahertz spectroscopic investigation of L-glutamic acid and L-tyrosine [J]. Measurement Science and Technology, 2008, 19(1): 015602.
- [15] Doi A, Blanchard F, Hirori H, *et al.* Near-field THz imaging of free induction decay from a tyrosine crystal [J]. Optics Express, 2010, 18(17): 18419-18424.
- [16] Peng Y, Yuan X R, Zou X, *et al.* Terahertz identification and quantification of neurotransmitter and neurotrophin mixture [J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(11): 4472-4479.
- [17] Dai J M, Xie X, Zhang X C. Detection of broadband terahertz waves with a laser-induced plasma in gases [J]. Physical Review Letters, 2006, 97(10): 103903.
- [18] Xie X, Dai J M, Zhang X C. Coherent control of THz wave generation in ambient air [J]. Physical Review Letters, 2006, 96(7): 075005.
- [19] D'Angelo F, Mics Z, Bonn M, *et al.* Ultra-broadband THz time-domain spectroscopy of common polymers using THz air photonics [J]. Optics Express, 2014, 22(10): 12475-12485.
- [20] Karpowicz N, Dai J M, Lu X F, *et al.* Coherent heterodyne time-domain spectrometry covering the entire "terahertz gap" [J]. Applied Physics Letters, 2008, 92(1): 011131.
- [21] Duvillaret L, Garet F, Coutaz J L. Highly precise determination of optical constants and sample thickness in terahertz time-domain spectroscopy [J]. Applied Optics, 1999, 38(2): 409-415.
- [22] Mostad A, Ottersen T, Rømming C, *et al.* X-ray crystal structure determination of 3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) [J]. Acta Chemica Scandinavica, 1970, 24(5): 1864-1865.
- [23] Mostad A, Ottersen T, Rømming C, *et al.* On the structure of L-DOPA (2S-3-(3, 4-dihydroxyphenyl)alanine) [J]. Acta Chemica Scandinavica, 1971, 25: 3549-3560.
- [24] Clark S J, Segall M D, Pickard C J, *et al.* First principles methods using CASTEP [J]. Zeitschrift Für Kristallographie - Crystalline Materials, 2005, 220(5/6): 567-570.
- [25] Zhu Z J, Cheng C, Chang C, *et al.* Characteristic fingerprint spectrum of neurotransmitter norepinephrine with broadband terahertz time-domain spectroscopy [J]. Analyst, 2019, 144(8): 2504-2510.
- [26] King M D, Buchanan W D, Korter T M. Understanding the terahertz spectra of crystalline pharmaceuticals: terahertz spectroscopy and solid-state density functional theory study of (S)-(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011, 100(3): 1116-1129.
- [27] Shen Y C, Upadhyaya P C, Linfield E H, *et al.* Temperature-dependent low-frequency vibrational spectra of purine and adenine [J]. Applied Physics Letters, 2003, 82(14): 2350-2352.
- [28] Takahashi M, Okamura N, Fan X Y, *et al.* Temperature dependence in the terahertz spectrum of nicotinamide: anharmonicity and hydrogen-bonded network [J]. The Journal of Physical Chemistry A, 2017, 121(13): 2558-2564.
- [29] Walther M, Fischer B M, Uhd Jepsen P. Noncovalent intermolecular forces in polycrystalline and amorphous saccharides in the far infrared [J]. Chemical Physics, 2003, 288(2/3): 261-268.
- [30] Fischer B M, Helm H, Jepsen P U. Chemical recognition with broadband THz spectroscopy [J]. Proceedings of the IEEE, 2007, 95(8): 1592-1604.
- [31] Zhou L, Chen L G, Ren G H, *et al.* Monitoring cis-to-trans isomerization of azobenzene using terahertz time-domain spectroscopy [J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2018, 20(42): 27205-27213.
- [32] Plusquellic D F, Siegrist K, Heilweil E J, *et al.* Applications of terahertz spectroscopy in biosystems [J]. ChemPhysChem, 2007, 8(17): 2412-2431.
- [33] Woods K N, Pfeffer J, Klein-Seetharaman J. Chlorophyll-derivative modulation of rhodopsin signaling properties through evolutionarily conserved interaction pathways [J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2017, 4: 85.
- [34] Nagy P I, Alagona G, Ghio C, *et al.* Theoretical conformational analysis for neurotransmitters in the gas phase and in aqueous solution. Norepinephrine [J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(9): 2770-2785.
- [35] Turton D A, Senn H M, Harwood T, *et al.*

- Terahertz underdamped vibrational motion governs protein-ligand binding in solution [J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3999.
- [36] Oppenheim K C, Kortner T M, Melinger J S, *et al.* Solid-state density functional theory investigation of the terahertz spectra of the structural isomers 1, 2-dicyanobenzene and 1, 3-dicyanobenzene [J]. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2010, 114 (47): 12513-12521.
- [37] Zeitler J A, Newnham D A, Taday P F, *et al.* Temperature dependent terahertz pulsed spectroscopy of carbamazepine [J]. *Thermochimica Acta*, 2005, 436(1/2): 71-77.